

© *Е.И. Коваленко¹, Т.А. Титова¹, Я.А. Жуликов¹, В.А. Федько¹,
М.В. Хорошилов¹, А.В. Петровский^{1,4}, Е.В. Артамонова^{1,2,3}*

Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ+HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© *Elena I. Kovalenko¹, Tatiana A. Titova¹, Yaroslav A. Zhulikov¹, Vladimir A. Fedko¹,
Maxim V. Khoroshilov¹, Alexander V. Petrovskiy^{1,4}, Elena V. Artamonova^{1,2,3}*

Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy Compared to Chemotherapy in ER+HER2-Negative Breast Cancer in Postmenopausal Patients: Preliminary Results of a Single-Center Matched-Cohort Study

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, the Russian Federation

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

Введение. Выбор тактики лечения пациенток с эстроген-рецептор-позитивным, HER2-негативным раком молочной железы (РЭ+HER2-PMЖ) представляет сложную терапевтическую задачу. Ранее проведенные исследования показали сопоставимые результаты неoadъювантной гормонотерапии (НАГТ) и комбинированной химиотерапии (ХТ) по частоте органосохраняющих операций (ОСО) и частоте объективных ответов (ЧОО), но прямых сравнений современной антрациклин-таксан-содержащей неoadъювантной химиотерапии (А-Т НАХТ) и НАГТ по RCB (индекса остаточной опухолевой нагрузки) не проводилось. Роль НАГТ в деэскалации ХТ также остается неясной.

Цель. Сравнительная оценка частоты полного патоморфологического ответа (pCR), а также RCB 0+1 и *axillary pCR* при НАГТ ингибиторами ароматазы (ИА) по сравнению с А-Т НАХТ при PMЖ II–III стадий у пациенток в постменопаузе. RCB 0+1 в качестве конечной точки был выбран из-за сопоставимых долгосрочных результатов при РЭ+HER2-PMЖ по данным метаанализа.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование были включены пациентки с РЭ+HER2-PMЖ II–III стадий, которым проводилась НАГТ или НАХТ в одном центре с августа 2018 по ноябрь 2023 г.

Результаты. В исследование было включено 206 пациенток: 96 получали НАГТ ИА, 110 — А-Т НАХТ. По-

Introduction. Selecting a treatment strategy for patients with Estrogen-Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer (ER+HER2-BC) is a complex therapeutic challenge. Previous studies have shown that the outcomes of neoadjuvant endocrine therapy (NET) and combined chemotherapy (CT) are comparable in terms of breast-conserving surgery rates and clinical response. However, no direct comparisons have been conducted between modern anthracycline-taxane chemotherapy (A-T NACT) and NET with regard to RCB (Residual Cancer Burden). The role of NET in de-escalating chemotherapy also remains unclear.

Aim. A comparative assessment of the frequency of pathological Complete Response (pCR), RCB 0+1, and axillary pCR during NET compared to A-T NACT in stage II–III BC in postmenopausal patients. RCB 0+1 was chosen as an endpoint due to comparable long-term outcomes in ER+HER2-BC based on meta-analysis data.

Materials and Methods. A retrospective single-center study included patients with stage II–III ER+HER2-BC who underwent NET or NACT at a single center between August 2018 and November 2023.

Results. A total of 206 patients were included in the study: 96 received NET with AI, and 110 underwent A-T NACT.

сле псевдорандомизации в окончательный анализ вошли по 69 пациентов из каждой группы. Большинство (94,2–91,3 %) имели III стадию, медиана возраста составила 64,6–58,2 года, медиана Ki67 — 34,2–39,5 %. Частота pCR: 1,4 % при НАГТ против 10,1 % при НАХТ ($p = 0,06$), RCB 0+1 — 4,3 % против 20,2 % ($p = 0,008$), *axillary clearance* — 3,5 % против 27,6 % ($p < 0,001$). После операции 53,6 % пациентов НАГТ получили АХТ, 46,3 % — нет. Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 92,8 против 87,0 % ($p = 0,6$).

Выводы. Предварительные результаты исследования показывают, что НАГТ демонстрирует значительно более низкую частоту RCB 0+1 и *axillary clearance* по сравнению с А-Т НАХТ. Однако это не привело к различиям в показателях БСВ (бессобытийной выживаемости), что, вероятно, обусловлено проведением адъювантной химиотерапии (АХТ), назначенной 53,6 % пациентов, и небольшим периодом наблюдения. НАГТ позволила избежать ХТ у 46,3 % пациентов или деэскалировать ее у 23,2 %.

Ключевые слова: местнораспространенный люминальный HER2-негативный рак молочной железы; неoadъювантная гормонотерапия; неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Коваленко Е.И., Титова Т.А., Жуликов Я.А., Федько В.А., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Артамонова Е.В. Эффективность неoadъювантной гормонотерапии в сравнении с химиотерапией при РЭ+HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе: предварительные результаты одноцентрового когортного исследования. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 558-566.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2304

✉ Контакты: Федько Владимир Александрович, v.a.fedko@yandex.ru

After pseudo-randomization, 69 patients from each group were included in the final analysis. The majority (94.2–91.3 %) had stage III disease. The median age was 64.6–58.2 years, and the median Ki67 was 34.2–39.5 %. The pCR rate was 1.4 % in the NET group vs 10.1 % in the NACT group ($p = 0.06$), RCB 0+1 was 4.3 vs 20.2 % ($p = 0.008$), and axillary clearance was 3.5 vs 27.6 % ($p < 0.001$). After surgery, 53.6 % of NET patients received adjuvant chemotherapy (ACT), while 46.3 % did not. The three-year Event-Free Survival (EFS) was 92.8 vs 87.0 % ($p = 0.6$).

Conclusion. Our preliminary results suggest that NET has a significantly lower rate of RCB 0+1 and axillary clearance than A-T NACT. However, it does not translate into differences in EFS so far, probably due to adjuvant CT, which was administered to 53.6 % of patients. NET allowed to avoid CT in 46.3 % of patients or de-escalate it (to 6 or 4xTC) in 23.2 %.

Keywords: locally advanced luminal HER2-negative breast cancer; endocrine; neoadjuvant chemotherapy

For Citation: Elena I. Kovalenko, Tatiana A. Titova, Yaroslav A. Zhulikov, Vladimir A. Fedko, Maxim V. Khoroshilov, Alexander V. Petrovskiy, Elena V. Artamonova. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared to chemotherapy in ER+HER2-negative breast cancer in postmenopausal patients: preliminary results of a single-center matched-cohort study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 558-566. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2304

Введение

Наиболее распространенным подтипом рака молочной железы (РМЖ) является эстроген-рецептор-позитивный, HER2-негативный (РЭ+HER2-) рак, на долю которого приходится 65–75 % случаев [1–3].

Лечение местнораспространенного РЭ+HER2-РМЖ основано на мультимодальной стратегии, включающей химиотерапию (ХТ), гормонотерапию (ГТ), хирургическое вмешательство и лучевую терапию. У пациенток в постменопаузе с местнораспространенным РМЖ применяются неoadъювантная ХТ (НАХТ) и ГТ (НАГТ), однако критерии выбора вида лекарственного лечения пока не разработаны. НАХТ предпочтительна при агрессивных опухолях (G3, высокий Ki67, низкая экспрессия РЭ и РП), тогда как НАГТ в реальной клинической практике чаще назначается пожилым пациенткам или при сопутствующих патологиях. Такой подход позволяет либо полностью избежать применения ХТ (при выраженном ответе на НАГТ), либо существенно снизить ее объем до 6 или даже 4 курсов, что способствует уменьшению токсичности лечения и, как следствие, лучшему качеству жизни.

Индекс остаточной опухолевой нагрузки (*residual cancer burden*, RCB) является ключевым методом оценки эффективности неoadъювантной терапии. Объединенный анализ данных 11 955 пациентов из 12 исследований по НАХТ

продемонстрировал, что полный патоморфологический ответ на НАХТ (pCR, ypT0ypN0 или ypT0/is ypN0) ассоциируется с улучшением как бессобытийной (БСВ), так и общей выживаемости (ОВ) при всех подтипах РМЖ. Частота pCR при РЭ+HER2-РМЖ остается низкой (7,5 % при G1 и до 16,2 % при G3), однако недостижение pCR в меньшей степени сказывается на прогнозе, чем при более агрессивных подтипах [4]. Это связано не только с особенностями течения болезни, проводимой адъювантной гормонотерапией, но и с тем, что неполный патоморфологический ответ, соответствующий классу RCB I, при РЭ+HER2-РМЖ характеризуется удовлетворительным прогнозом, сопоставимым с pCR (RCB 0). По данным крупного метаанализа, пятилетняя БСВ составляет 93 и 90 % при RCB 0 и I соответственно, тогда как при RCB II и III она ниже (76 и 53 %) [5]. Следовательно, при оценке эффективности неoadъювантной терапии целесообразно учитывать не только категорию RCB 0, но и комбинированный показатель RCB 0+I.

Достижение pCR в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) (*axillary clearance* или *axillary pCR*) также ассоциировано с улучшением долгосрочных результатов. Согласно исследованию Mougalian S.S. et al. (2016), десятилетняя ОВ при *axillary pCR* составила 84 против 57 % при наличии остаточной опухоли в ЛУ ($P < 0,001$). Десятилетняя БРВ также была

выше: 79 против 50 % ($P < 0,001$). Поданализ показал, что *axillary* pCR имеет значительное влияние на десятилетнюю ОВ, даже при наличии остаточной опухоли в молочной железе [6].

В большинстве ранее проведенных исследований, направленных на сравнение НАХТ и НАГТ, оценивались преимущественно частота объективных ответов (ЧОО) и частота выполнения органосохранных операций (ОСО), но не показатели выживаемости и патоморфологический ответ как в первичной опухоли, так и в региональных ЛУ. Кроме того, схемы ХТ, применявшиеся в некоторых работах, не соответствуют современным стандартам лечения, а сами исследования — небольшие по объему, что ограничивает их клиническую значимость (табл. 1) [7–9].

Метаанализ Spring L. et al. (2016), включивший данные 20 исследований с 3490 пациентками с РЭ (эстроген-рецептор-позитивным) РМЖ, показал сопоставимую эффективность НАГТ и НАХТ по клиническому ($p = 0,85$) и радиологическому ($p = 0,12$) ответам, а также частоте ОСО ($p = 0,07$). При этом НАХТ ассоциировалась с большей токсичностью, что подчеркивает несомненное преимущество НАГТ в плане переносимости лечения [10].

Несмотря на то, что RCB является независимым прогностическим фактором при всех

подтипах РМЖ, на данный момент не опубликовано исследований, проводящих прямое сравнение эффективности по системе RCB и частоте *axillary clearance* при НАХТ и НАГТ у пациенток в постменопаузе с люминальным HER2-негативным РМЖ. Кроме того, режимы НАХТ, используемые в ранее проведенных исследованиях, не соответствуют нынешним стандартам.

Цель. Сравнение частоты достижения pCR (RCB 0) и RCB 0+1, а также *axillary clearance* (*axillary pCR*) при проведении антрациклин-таксан-содержащей НАХТ и НАГТ ингибиторами ароматазы у пациенток в постменопаузе с РМЖ II–III стадиями.

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой ретроспективный анализ с использованием метода сопоставления характеристик (*propensity score matching*, PSM) для сравнения двух когорт пациенток, получавших НАГТ и НАХТ. В качестве первичных конечных точек рассматривались частота достижения pCR (RCB 0), RCB 0+1, а также *axillary clearance* (*axillary pCR*), определяемый как полная элиминация метастатического поражения в исходно пораженных регионарных лимфатических узлах. Вторичной конечной точкой была выбрана БСВ, определяемая как

Таблица 1. Клинические исследования по сравнению НАХТ и НАГТ

Исследование	Исследуемая популяция	Количество пациентов, абс. число	Режимы лечения	Результаты
Семиглазов В.Ф. и соавт.	РЭ+РМЖ (T2N 1–2, T3N 0–1, T4N 0M0), постменопауза	НАГТ: 121 НАХТ: 118	НАГТ (анастрозол/эксеместан), 3 мес. vs НАХТ (доксорубин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м), 4 курса	Частота ОСО: 33 vs 23,9 %, $p = 0,058$ десятилетняя ОВ: 72,8 против 53,9 %, $p = 0,062$
GEICAM/2006–03	РЭ+РМЖ, пременопауза, постменопауза	НАГТ: 47 НАХТ: 48	НАГТ (эксеместан ± гозерелин), 3 мес vs (АС 4 курса, доцетаксел 4 курса)	ЧОО: 48 vs 66 %, $p = 0,08$
NEOCENT	РЭ+РМЖ, постменопауза	НАГТ: 22 НАХТ: 22	НАГТ (летрозол), 18–23 недели vs НАХТ (FEC), 6 циклов	ЧОО (общий + частичный): 12/22 (95 % ДИ 32,2–75,6) vs 13/22 (95 % ДИ 36,4–79,3)

Table 1. Clinical Studies Comparing NET and NCT

Study	Study Population	Number of Patients, Abs.	Treatment Regimens	Results
Semiglazov V.F., et al.	ER+ BC (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), postmenopause	NET: 121 NCT: 118	NET (Anastrozole/Exemestane), 3 months vs NCT (Doxorubicin 60 mg/m ² , Paclitaxel 200 mg/m ²), 4 cycles	Breast-conserving surgery rate: 33 vs 23.9 %, $p = 0.058$; 10-year OS: 72.8 vs 53.9 %, $p = 0.062$
GEICAM/2006–03	ER+ BC, premenopause, postmenopause	NET: 47 NCT: 48	NET (Exemestane ± Goserelin), 3 months vs NCT (AC 4 cycles, Docetaxel 4 cycles)	Objective Response Rate (ORR): 48 % vs 66 %, $p = 0.08$
NEOCENT	ER+BC, postmenopause	NET: 22 NCT: 22	NET (Letrozole), 18–23 weeks vs NCT (FEC), 6 cycles	ORR (complete + partial): 12/22 (95 % CI: 32.2–75.6) vs 13/22 (95 % CI: 36.4–79.3)

временной интервал от начала неоадьювантной терапии до наступления одного из следующих событий: недостижение операбельности, локальное прогрессирование, в том числе препятствующее хирургическому лечению, локорегионарное прогрессирование, отдаленный рецидив, другие злокачественные опухоли, в том числе контралатеральный РМЖ, смерть от любой причины.

Материалы и методы

В исследование были включены 206 женщин в постменопаузе с РЭ+HER2-раком молочной железы (РМЖ) II–III стадий, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2017 по ноябрь 2022 г. Все пациентки имели удовлетворительное общее состояние, с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1.

Перед началом лечения всем пациенткам были выполнены маммография, УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез по показаниям. Повторное обследование проводилось после первого блока НАХТ или каждые 2 мес. в случае НАГТ, а также перед хирургическим вмешательством.

При подозрении на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). При планировании ОСО осуществлялась установка рентген-позитивной метки в опухоль.

Во всех случаях диагноз был морфологически и иммуногистохимически (ИГХ) верифицирован. Гистологические блоки были получены посредством трепан-биопсии опухоли и/или регионарных лимфоузлов. В исследование включены пациентки с уровнем РЭ ≥ 10 %. Статус рецепторов HER2/*neu* оценивался только в инвазивном компоненте опухоли с помощью ИГХ; отрицательной считалась реакция 0, 1+ или 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 по данным флуоресцентной гибридизации *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Люминальный А-подтип определен как положительные РЭ (≥ 10 %), экспрессия прогестероновых рецепторов (ПР) ≥ 20 %, HER2/*neu*-, *ki67* ≤ 20 %, люминальный В — как положительные РЭ ≥ 10 %, HER2/*neu*-, ПР < 20 % или *ki67* > 20 %.

Антрациклин-таксан-содержащая (А-Т) НАХТ включала 4 курса АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 3 нед. (АС q3w) или в дозо-уплотненном режиме (ddAC q2w) — 1 раз в 2 недели с профилактическим введением Г-КСФ; далее 4 курса доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. или 12 курсов паклитаксела 80 мг/м² еженедельно. При проведении НАГТ

использовались ингибиторы ароматазы (ИА) в режиме: летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг внутрь ежедневно в течение 6–8 мес. или до достижения максимального эффекта.

Хирургическое лечение проводилось не позднее 6 нед. после завершения неоадьювантной терапии. Объем операции зависел от исходной стадии заболевания, достигнутого клинического эффекта и предпочтений пациенток. Эффективность проведенной терапии оценивалась по системе RCB.

Всем пациенткам постнеоадьювантно была рекомендована гормонотерапия. Адьювантная химиотерапия (АХТ) была показана в зависимости от стадии заболевания и эффекта проведенной НАГТ. Лучевую терапию назначали в соответствии с клиническими рекомендациями.

При отрицательной динамике на фоне НАГТ при операбельном процессе выполнялась операция с последующей АХТ, при неоперабельном — НАХТ. При отрицательной динамике на фоне 1-го блока НАХТ и операбельности проводилась операция с адьювантной терапией, при нерезектабельности — 2-й блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне 2-го блока НАХТ операция выполнялась при сохранении операбельности. При прогрессировании и неоперабельности — лучевая терапия на фоне гормонотерапии. При распаде опухоли проводилась санационная мастэктомия, а при системном прогрессировании локальное лечение не назначалось.

Статистический анализ данных исследования проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 28. Количественные переменные проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами применялся точный критерий Фишера, при этом различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализ выживаемости проводился методом Каплана — Майера с расчетом кривых выживаемости, а различия между группами оценивались с использованием логрангового теста.

Результаты

В исследование было включено 206 пациенток, 96 из которых получали НАГТ ИА, а 110 — А-Т НАХТ. После проведения анализа с использованием метода псевдорандомизации для корректировки систематической ошибки отбора в окончательный анализ были включены по 69 пациенток из каждой группы лечения (табл. 2). Это обеспечило сопоставимость групп и минимизировало влияние дополнительных факторов, способных повлиять на результаты исследования.

Таблица 2. Сбалансированные характеристики пациенток

Характеристика	НАГТ, n = 69	НАХТ, n = 69
Возраст, среднее	64,6 года	58,2 года
Распределение по стадиям, n (%)		
II стадия	4 (5,8)	6 (8,7)
III стадия	65 (94,2)	63 (91,3)
T, n (%)		
T 1–3	12 (17,4)	26 (37,7)
T4	57 (82,6)	43 (62,3)
N+, n (%)		
N0–1	39 (56,5)	31 (44,9)
N2–3	30 (43,5)	38 (55,1)
Гистологический подтип, n (%)		
Инвазивная протоковая карцинома	61 (88,4)	55 (79,7)
Инвазивная дольковая карцинома	7 (10,1)	10 (14,5)
Прочие	1 (1,4)	4 (5,8)
Степень злокачественности, n (%)		
1–2	64 (92,8)	60 (87,0)
3	5 (7,2)	9 (13,0)
Молекулярно-биологический подтип, n (%)		
Люминальный A	13 (18,8)	11 (15,9)
Люминальный B	56 (81,2)	58 (84,1)
Рецепторы прогестерона, n (%)		
≥ 20 %	51 (73,9)	50 (72,5)
< 20 %	18 (26,1)	19 (27,5)
Индекс пролиферативной активности ki67, n (%)		
> 40 %	21 (30,4)	30 (43,5)
≤ 40 %	48 (69,6)	39 (56,5)
Медиана, %	34,2	39,5

Table 2. Balanced characteristics of the patients

Characteristic	NET, n = 69	NCT, n = 69
Age, median, yrs	64.6	58.2
Stage, n (%)		
II stage	4 (5.8)	6 (8.7)
III stage	65 (94.2)	63 (91.3)
T, n (%)		
T1–3	12 (17.4)	26 (37.7)
T4	57 (82.6)	43 (62.3)
N+, n (%)		
N0–1	39 (56.5)	31 (44.9)
N2–3	30 (43.5)	38 (55.1)
Histological subtype, n (%)		
Invasive ductal carcinoma	61 (88.4)	55 (79.7)
Invasive lobular carcinoma	7 (10.1)	10 (14.5)
Other	1 (1.4)	4 (5.8)
Grade, n (%)		
1–2	64 (92.8)	60 (87.0)
3	5 (7.2)	9 (13.0)
Molecular subtype, n (%)		
Luminal A	13 (18.8)	11 (15.9)
Luminal B	56 (81.2)	58 (84.1)
Progesterone receptors, n (%)		
≥ 20 %	51 (73.9)	50 (72.5)
< 20 %	18 (26.1)	19 (27.5)
Proliferative activity index Ki67, n (%)		
> 40 %	21 (30.4)	30 (43.5)
≤ 40 %	48 (69.6)	39 (56.5)
Median, %	34.2	39.5

Средний возраст в группах НАГТ и НАХТ составил 64,6 и 58,2 года соответственно. На момент установления диагноза распределение пациенток по стадиям заболевания было следующим: наибольшее количество случаев приходилось на III стадию, которая была зарегистрирована в 94,2 % (n = 65) и 91,3 % (n = 63) в группах НАГТ и НАХТ соответственно, что в целом отражает стратегию назначения неоадьювантной терапии при РЭ+HER2-PMЖ. Вторая стадия имела место в 5,8 % случаев (n = 4) в группе, получавшей НАГТ, и в 8,7 % случаев (n = 6) в группе, получавшей НАХТ.

Распределение по молекулярно-биологическим подтипам показало следующее: среди пациенток, получавших НАГТ, люминальный В подтип имел место у их наибольшего количества — 81,2 % (n = 56), на люминальный А приходилось 18,8 % (n = 13) случаев. В группе пациенток, получавших НАХТ, ситуация была схожей: люминальный В-подтип выявлен у 84,1 % (n = 58) пациенток, в то время как люминальный А — в 15,9 % (n = 11) наблюдений. Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 34,2 % в группе НАГТ и 39,5 % в группе НАХТ.

Резектабельность процесса не была достигнута у 2,9 % (n = 2) пациенток в каждой из групп (p = 0,99), всем остальным проведено хирургическое лечение с последующей оценкой по системе RCB (табл. 3, рис. 1). В группе, получавшей НАГТ, pCR был достигнут только в 1,4 % (n = 1) случаев, в то время как в группе, получавшей НАХТ, он имел место в 10,1 % (n = 7) наблюдений. Однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,06). В то же время были отмечены достоверные различия в частоте RCB 0+1: в группе НАГТ она составила 4,3 % (n = 3) против 20,2 % (n = 14) случаев в группе НАХТ (p = 0,008). Axillary clearance отмечен в 3,5 % (n = 2) в группе НАГТ против 27,6 % (n = 16) в группе НАХТ, различия достоверны (p < 0,001).

После хирургического лечения 53,6 % (n = 37) пациенткам из группы, получавшей НАГТ, была проведена АХТ: 37,8 % (n = 14) получили антрациклины и таксаны, 18,9 % (n = 7) — 6 циклов доцетаксела/циклофосфамида (ТС), 24,3 % (n = 9) — 4 цикла ТС, 13,5 % (n = 5) — прочие режимы. Проведение НАГТ позволило избежать химиотерапии у 46,3 % пациенток или снизить ее интенсивность у 23,2 %, что позволило уменьшить токсичность терапии и, как следствие — негативное влияние на качество жизни.

При медиане наблюдения 37,1 и 39,1 мес. соответственно, трехлетняя БСВ не имела статистически значимых различий и составила 92,8 % в группе НАГТ против 87,0 % в группе НАХТ (p = 0,6) (рис. 2).

Обсуждение

Гетерогенность РЭ+HER2-PMЖ, обуславливающая его различное биологическое течение, отсутствие надежных предикторов чувствительности к ХТ, которые в ряде случаев могут не совпадать с отрицательными или положительными предикторами чувствительности к ГТ, низкая частота полного морфологического ответа на любую неоадьювантную терапию вызывают определенные сложности выбора конечных точек при проведении исследований, в том числе сравнительных, при данном подтипе.

В настоящее время для оценки эффективности НАГТ используется широкий спектр конечных точек (клинический и радиологический ответ, достижение pCR, снижение уровня Ki67 ко 2-й неделе терапии, частота полного ареста клеточного цикла (СССА), индекс РЕР1), что существенно осложняет интерпретацию полученных данных и формирование ясного представления о том, какие именно пациенты являются оптимальными кандидатами для проведения НАГТ, а какие — для НАХТ [4, 11–15].

Таблица 3. Эффективность лечения

N (%)	НАГТ, N = 69	НАХТ, N = 69	P
pCR или RCB0	1 (1,4)	7 (10,1)	0,06
RCB 0+1	3 (4,3)	14 (20,2)	0,008
Не достигли резектабельности	2 (2,9)	2 (2,9)	0,99
Axillary pCR	2/57 (3,5)	16/58 (27,6)	0,001

Table 3. Treatment efficacy

N (%)	NET, N = 69	NCT, N = 69	p
pCR or RCB0	1 (1.4)	7 (10.1)	0.06
RCB0 + I	3 (4.3)	14 (20.2)	0.008
Unresectable cases	2 (2.9)	2 (2.9)	0.99
Axillary pCR	2/57 (3.5)	16/58 (27.6)	< 0.001

В данном исследовании впервые проведен сравнительный анализ эффективности современных А-Т режимов НАХТ и НАГТ с использованием ИА у пациенток в постменопаузе с РЭ + HER2-PMЖ в контексте оценки патоморфологического регресса как в первичной опухоли, так и вторично измененных подмышечных ЛУ. Методологическая новизна исследования обусловлена проведением сравнительной оценки эффективности двух видов лечения по системе RCB, а также включением такого показателя в критерии оценки, как *axillary clearance* (*axillary pCR*), что обосновано данными Mougalian S.S. et al. (2016), продемонстрировавшими значимое улучшение десятилетней ОВ при его достижении [6].

Несмотря на то, что система RCB была валидирована исключительно для пациентов, прошедших НАХТ, в данном исследовании в качестве конечной точки для сравнения между двумя группами лечения была выбрана категория RCB 0+1. Кроме того, проанализированы отдаленные результаты, включая такой показатель, как трехлетняя БСВ.

Анализ показателей pCR не продемонстрировал статистически значимого превосходства в когорте пациенток, получавших НАХТ, по сравнению с группой НАГТ — 10,1 и 1,4 % соответственно. В то же время были выявлены статистически значимые различия в достижении RCB 0+1: в группе НАГТ она составила 3 %, в то время как в группе НАХТ — 14 %. Следует отметить, что показатели RCB 0 и 0+1 после НАХТ в нашей работе полностью совпадают с мировыми данными [4, 5]. Частота достижения *axillary pCR* в группе НАХТ также оказалась достоверно выше, чем в группе НАГТ (27,6 против 3,5 %). Эти данные демонстрируют превосходство ХТ в эрадикации регионарных метастазов, что имеет важное клиническое значение, так как достижение *axillary pCR* позволяет рассматривать возможность деэскалации хирургического вмешательства в подмышечной области. Снижение объема хирургии, включая отказ от полной аксиллярной лимфодиссекции, может существенно уменьшить риск развития связанных с этим осложнений. Кроме того, данный факт может служить критерием отбора пациенток с массивным поражением регионарных лимфоузлов (cN2–N3) на проведение именно НАХТ.

Несмотря на значительные различия в частоте достижения RCB 0+1 и *axillary pCR*, трехлетняя БСВ оказалась сопоставимой между группами: 92,8 % в группе НАГТ против 87,0 % в группе НАХТ ($p = 0,6$). Вероятной причиной этого являются как относительно короткий период наблюдения (около 3 лет), так

и тот факт, что 53,6 % пациенток из группы НАГТ получили АХТ, что могло нивелировать различия в долгосрочных результатах лечения. В то же время применение НАГТ позволило избежать химиотерапии у 46,3 % пациенток и снизить ее интенсивность у 23,2 %, что способствовало уменьшению токсичности лечения и снижению негативного влияния терапии на качество жизни.

Определение оптимальной популяции пациенток для проведения НАГТ остается под вопросом. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), НАГТ может быть рассмотрена у пациентов с сопутствующими заболеваниями или при люминальном раке низкого риска, оцененном клинически и/или с использованием геномных тестов.

В нашем исследовании несмотря на то, что люминальный В-подтип имел место у наибольшего числа пациенток — 81,2 %, медиана ki67 составила 34,2 %, а 30 % пациенток имели уровень ki67 > 40 %, всего у 2 (2,9 %) во всей когорте не достигнута операбельность на фоне НАГТ. Кроме того, у 46,3 % пациенток, получивших НАГТ с хорошим ответом, АХТ не была назначена вовсе, а у 23,2 % — деэскалирована до 6 или 4 курсов ТС.

Ограничением нашего исследования является его относительно низкая статистическая мощность (по 69 пациенток в каждой группе лечения после псевдорандомизации) и относительно небольшой период наблюдения. Представленные данные являются предварительными результатами, поскольку набор пациенток для дальнейшего анализа продолжается.

Заключение

Предварительные результаты проведенного исследования показывают, что частота достижения RCB 0-1 (4,3 %, $n = 3$ против 20,2 %, $n = 14$; $p = 0,008$), а также *axillary pCR* (3,5 %, $n = 2$ против 27,6 %, $n = 16$; $p < 0,001$) в группе пациенток, получавших НАГТ ИА, значительно ниже по сравнению с пациентами, которым проводилась НАХТ А-Т. Однако это не привело к различиям в показателях трехлетней БСВ (92,8 % в группе НАГТ против 87,0 % в группе НАХТ; $p = 0,6$), что, вероятно, обусловлено проведением АХТ у части пациентов и небольшим периодом наблюдения. В то же время НАГТ позволила у части пациентов полностью отказаться от ХТ, а у другой — значительно ее деэскалировать без ухудшения трехлетней БСВ, что, несомненно, положительно сказывается на качестве жизни пациенток. Объем неoadъювантной терапии и выбор противоопухолевых препаратов для лечения

люминальных подтипов РМЖ остаются предметом дискуссий и требуют дальнейших исследований для определения оптимальной стратегии лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the article, including the conception of the work, the acquisition and analysis of data, the drafting and editing of the manuscript, the revising and the final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work and ensuring the proper investigation and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Park Y.H., Karantza V., Calhoun S.R., et al. Prevalence, treatment patterns, and prognosis of low estrogen receptor-positive (1 % to 10 %) breast cancer: a single institution's experience in Korea. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 189(3): 653-663.-DOI: 10.1007/s10549-021-06309-1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487293/>.
- Jeselsohn R., Chen L., Chaudhary N., et al. Endocrine therapy resistance (ETR) in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (HR+, HER2- mBC): Prevalence, biomarker characteristics, and outcomes. *JCO.* 2023; 41(16): 1062-1062.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1062.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1062/.
- Yamashita H., Iwase H., Toyama T., et al. Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol.* 2011; 22(6): 1318-1325.-DOI: 10.1093/annonc/mdq596.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119029/>.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164-72.-DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/>.
- Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M., et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022; 23(1): 149-160.-DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00589-1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902335/>.
- Mougalian S.S., Hernandez M., Lei X., et al. Ten-year outcomes of patients with breast cancer with cytologically confirmed axillary lymph node metastases and pathologic complete response after primary systemic chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2016; 2(4): 508-16.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4935.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720612/>.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., et al. Неoadъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(3): 11-19.-DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/758?locale=ru_RU. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., et al. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(3): 11-19.-DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/758?locale=ru_RU (In Rus)].
- Alba E., Calvo L., Albanell J., et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012; 23(12): 3069-3074.-DOI: 10.1093/annonc/mds132.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674146/>.
- Palmieri C., Cleator S., Kilburn L.S., et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148(3): 581-90.-DOI: 10.1007/s10549-014-3183-4.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395314/>.
- Spring L., Gupta, A., Reynolds, K.L., et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2016; 2(11): 1477-1486.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367583/>.
- Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28): 4414-22.-DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785706/>.
- Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R., et al. IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(2): 167-70.-DOI: 10.1093/jnci/djk020.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228000/>.
- Goncalves R., DeSchryver K., Ma C., et al. Development of a Ki-67-based clinical trial assay for neoadjuvant endocrine therapy response monitoring in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 165(2): 355-364.-DOI: 10.1007/s10549-017-4329-y.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612227/>.
- Ellis M.J., Tao Y., Luo J., et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadju-

vant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(19): 1380-8.-DOI: 10.1093/jnci/djn309.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812550/>.

15. Ma C.X., Suman V.J., Leitchet A.M., et al., ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+HER2-BC) in postmenopausal (PM)

women: Alliance A011106. *JCO.* 2020; 38: 504-504.-DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.504.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.504/.

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 19.03.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>, eLibrary SPIN-code: 5414-9471.

Татьяна Александровна Титова / Tatiana A. Titova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>, eLibrary SPIN-code: 8991-4080.

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>, eLibrary SPIN-code: 4878-0062.

Владимир Александрович Федько / Vladimir A. Fedko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-7810>, eLibrary SPIN-code: 4131-5480.

Максим Викторович Хорошилов / Maxim V. Khoroshilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3770-5173>, eLibrary SPIN-code: 1280-7332.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>, eLibrary SPIN-code: 5441-2747.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, eLibrary SPIN-code: 2483-6309.

